

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 06 February 1997 (06.02.97)	
International application No.: PCT/EP96/03093	Applicant's or agent's file reference: 12615P WO
International filing date: 15 July 1996 (15.07.96)	Priority date: 14 July 1995 (14.07.95)
Applicant: ENDL, Josef et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

16 October 1996 (16.10.96)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 730.91.11
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

17 March 1998 (17.03.98)

International application No.

PCT/EP96/03093

International filing date (day/month/year)

15 July 1996 (15.07.96)

Applicant

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

_____ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

A. Karkachi

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

T-4

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 12615P WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)		
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 96/ 03093	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/07/1996 </td> <td style="width: 50%;"> Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/07/1995 </td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/07/1996	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/07/1995
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/07/1996	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/07/1995		
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N9/88			
Anmelder BOEHRINGER MANNHEIM GMBH et al.			

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16/10/1996	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15 OCT 1997
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde <div style="display: flex; align-items: center;"> <div> Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+ 49-89) 2399-4465 </div> </div>	Bevollmächtigter Bediensteter <div style="text-align: center;"> G. Hillenbrand </div> Tel. _____

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.)

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

☐ der Beschreibung, Seite/n _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Seite/n _____, eingereicht mit dem Antrag.
Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.
Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Ansprüche, Nr. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Nr. _____, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung.
Nr. _____, eingereicht mit dem Antrag.
Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.
Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Zeichnungen, Blatt/Abb. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit dem Antrag.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung: Seite _____.
☐ Ansprüche: Nr. _____.
☐ Zeichnungen: Blatt/Abb. _____.

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erläuterungen zur Stützung dieser Feststellung

1. FESTSTELLUNG

Neuheit	Ansprüche _____	JA
	Ansprüche 1-51 _____	NEIN
Erfinderische Tätigkeit	Ansprüche _____	JA
	Ansprüche 1-51 _____	NEIN
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ansprüche 1-51 _____	JA
	Ansprüche _____	NEIN

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

Dokument (1) : WO-A-95/07992

Dokument (2) : WO-A-94/12529

Dokument (3) : EP-A-0519 469

Dokument (4) : Chen, SL. et al. (1992), J. Autoimmun., 7 (5),
635-641.

- 1). Im Hinblick auf das Ergebnis des Internationalen Recherchenberichts wird der Gegenstand der vorliegenden Patentansprüche nicht als neu angesehen (Artikel 33.2 PCT).

Alle oben genannte Dokumente beschreiben bereits eine Vielzahl von isolierten Peptiden oder Peptid-Derivate, die sich von der bereits bekannten Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD65) ableiten. So offenbart D1 bereits rekombinant hergestellte humane GAD sowie Peptidfragmente davon. Wie die Anmelderin richtig feststellt, zeigen einige der beschriebenen GAD Peptide große Ähnlichkeiten bzw. Teilidentitäten zu den Sequenzen der

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

vorliegenden Anmeldung (so z.B. die Sequenz 17 aus Tabelle 11 in D1 zu der Aminosäuresequenz gemäß Anspruch 1 (b) - von 20 AS sind 19 AS identisch !!! - und die Aminosäuresequenz 37 aus Tabelle 11 von D1 mit der Aminosäuresequenz gemäß Anspruch 1 (g) - von 20 AS sind 18 AS identisch. Da der Wortlaut des Anspruchs 1 (h) explizit auch Teilbereiche der Aminosäuresequenzen (a)-(g) mit einer Länge von mindestens 6 Aminosäuren umfaßt, sowie ferner unter 1 (i) auch noch Aminosäuresequenzen beansprucht werden, die eine im wesentlichen äquivalente Spezifität oder/und Affinität der Bindung an MHC-Moleküle wie die in (a)-(g) dargestellten Aminosäuresequenzen zeigen, ist der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 1 klar und eindeutig nicht neu.

Die Patentansprüchen 2-51 sind entweder direkt oder indirekt auf den eindeutig nicht neuen Anspruch 1 rückbezogen worden und stellen daher im Gegensatz zur Auffassung der Anmelderin keine vollkommen unabhängige Ansprüche dar (in diesem Falle würde auch ein Einwand wegen mangelnder Einheitlichkeit erhoben werden). Zur Zeit ist absolut nicht ersichtlich, welche der in den Ansprüchen 2-51 genannten Vielzahl von verschiedenen Merkmalen, die jedoch oft nur geringfügigen Modifikationen des Hauptanspruches darstellen, als neu gegenüber dem breiten Stand der Technik angesehen werden könnten.

Aus den bereits oben genannten Gründen (die überaus breite Anspruchsdefinition im Teil (h) und (i) des Anspruchs 1) ist der Gegenstand des Anspruchs 1 und der darauf rückbezogenen Ansprüche 2-51 auch nicht neu im Hinblick auf die Lehre von D3 (siehe die Ansprüche 1-6), sowie von D2 (siehe die Ansprüche) und D4 (siehe die dort genannten Peptide 247-266, 509-528 und 524-543). Bei der vorliegenden klaren Sachlage erübrigt es sich auch noch detailliert auf diese weiteren neuheitschädlichen Dokumente einzugehen.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

- 2). Selbst wenn jedoch der beanspruchte Gegenstand von der Anmelderin durch Streichung des Teils (h) und (i) des Anspruchs 1 klar vom Stand der Technik abgegrenzt und damit neu wäre, bestehen erhebliche Bedenken hinsichtlich der erfinderischen Tätigkeit des Anmeldungsgegenstandes im Hinblick auf den genannten Stand der Technik, (z.B. D1) der u.a. ausführlich und detailliert die Verwendung von GAD65 Peptiden für die Diagnose und die Behandlung von Autoimmunerkrankungen beschreibt. Dabei ist anzumerken, daß sich das Fragment des Anspruchs 1 (b) nur unwesentlich von dem aus D1 bekannten Fragment 17 (siehe in D1 Tabelle 11) unterscheidet (am N-terminalen Ende zusätzlich Ser, am C-terminalen Ende fehlt Gly). Solch eine geringfügige Modifikation eines bekannten Peptids, die offensichtlich scheinbar lediglich kosmetischer Natur ist, liegt durchaus im handwerklichen Können des Durchschnittsfachmannes und erfordert daher keine erfinderische Tätigkeit.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmeldenr. Patentnr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO-A-96/26218	29.08.96	20.02.96	20.02.1995
			04.09.1995
EP-A-0 665 289	02.08.95	20.01.95	20.01.1994
			04.02.1994
			24.05.1994

2. Nicht-schriftliche Offenbarung (Regel 70.9)

Art der nicht-schriftlichen Offenbarung	Datum der nicht-schriftlichen Offenbarung (Tag/Monat/Jahr)	Datum der schriftl. Offenbarung, die sich auf die nicht-schriftl. Offenbarung bezieht (Tag/Monat/Jahr)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

1. Der vorliegende Anspruch 1 sollte dahingehend klargestellt werden, daß es sich um autoreaktive Peptide aus der humanen Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD) handelt.
2. Der schwammige und unpräzise Ausdruck "im wesentlichen äquivalente Spezifität oder/und Affinität der Bindung an MHC-Moleküle" ist ungeeignet um den Anmeldungsgegenstand klar und eindeutig zu definieren und um den Anmeldungsgegenstand eindeutig vom genannten Stand der Technik abzugrenzen. Falls die Anmelderin diesen unpräzisen Ausdruck im Lichte der Beschreibung anders interpretiert haben möchte, sollte Sie den entsprechende Teil der Beschreibung (z.B. Seite 7, 2. Absatz bis Seite 8, 1. Absatz) mit in den Hauptanspruch aufnehmen um somit möglicherweise den oben genannten Einwänden Rechnung zu tragen. In der jetzigen Form genügt der Anspruch 1, sowie die darauf direkt oder indirekt rückbezogenen Ansprüche 2-51 jedoch nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT.
3. Die Anmelderin wird darauf aufmerksam gemacht, daß Ihre Eingabe vom 18/08/97 zu spät eingereicht wurde (ca. einen Monat nach der Deadline (14/07/97) für einen zweiten 408) und daher ein zweiter 408 im vorliegenden Falle aus zeitlichen Gründen leider nicht mehr übersendet werden konnte.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4.00

3

Applicant's or agent's file reference 12615P WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP96/03093	International filing date (day/month/year) 15 July 1996 (15.07.1996)	Priority date (day/month/year) 14 July 1995 (14.07.1995)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 9/88, C07K 16/40, G01N 33/564, C12N 15/07		
Applicant BOEHRINGER MANNHEIM GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 October 1996 (16.10.1996)	Date of completion of this report 15 October 1997 (15.10.1997)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP96/03093

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages _____, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 96/03093

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-51	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-51	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-51	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document D1 = WO-A-95/07992

Document D2 = WO-A-94/12529

Document D3 = EP-A-0 519 469

Document D4 = Chen, SL. et al. (1992), Autoimmun., 7 (5) 635-641.

1. In the light of the International Search Report, the subject of the present patent claims is not considered novel (PCT Article 33(2)).

All the above-mentioned documents already describe a multiplicity of isolated peptides or peptide derivatives that derive from already known glutamic acid decarboxylase (GAD65). D1 already discloses recombinantly produced human GAD as well as peptide fragments thereof. As the applicant quite rightly notes, some of the described GAD peptides are very similar or have parts identical to the sequences in the present application (e.g. sequence 17 from D1, table 11 is identical to the amino-acid sequence according to claim 1(b) where 19 ASs out of 20 are identical !!! - and in amino-acid sequence 37 in D1,

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 96/03093

table 11 where 18 of the 20 ASs given are identical to those given in claim 1(g)). As the wording of claim 1(h) explicitly also includes amino-acid sequences (a) to (g) with a length of at least 6 amino-acids, and as amino-acid sequences are also claimed in 1(i) that display an essentially equivalent specificity and/or affinity for bonding with MHC molecules as do the amino-acid sequences presented in (a) to (g), the subject of the present claim 1 is clearly and unequivocally not novel.

Patent claims 2 to 51 refer either directly or indirectly to the unequivocally not novel claim 1 and hence, contrary to the opinion of the applicant, do not constitute wholly independent claims (in this respect, the invention could be said to lack unity). It is currently impossible to see which of the many different features mentioned in claims 2-51, and which often contain but minor modifications of the independent claim, could be considered novel over the wide-ranging prior art.

For the above-mentioned reasons (the extremely broad claim definitions in parts (h) and (i) of claim 1), the subject of claim 1 and of claims 2 to 51 that refer back thereto is not novel over the teachings of D3 (see claims 1 to 6), or of D2 (see claims) and D4 (see peptides 247-266, 509-528 and 524-543 cited therein). Given the clear situation that results therefrom, it would be superfluous to examine these precursor documents in any greater detail.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 96/03093

2. Even if the applicant were clearly to distinguish the claimed subject from prior art by deleting parts (h) and (i) of claim 1, there would still remain considerable misgivings about the inventiveness of the subject of the application in the light of prior art (e.g. D1) which, *inter alia*, describes in great and thorough detail the use of GAD65 peptides in the diagnosis and treatment of auto-immune diseases. It should, in this respect, be noted that the fragment of claim 1(b) differs only to an insignificant extent from fragment 17 that is known from D1 (see D1, Table 11) (with additional Ser on the N-terminal end and no Gly on the C-terminal end). Such a minor modification of a known peptide, and which is apparently of a merely cosmetic nature, certainly falls within the normal scope of knowledge of an average person skilled in the art and therefore requires no inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP96/03093

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO-A-96/26218	29 August 1996 (29.08.1996)	20 February 1996 (20.02.1996)	20 February 1995 (20.02.1995) 04 September 1995 (04.09.1995)
EP-A-O 665 289	02 August 1995 (02.08.1995)	20 January 1995 (20.01.1995)	20 January 1994 (20.01.1994) 04 February 1994 (04.02.1994) 24 May 1994 (24.05.1994)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. It should be made thoroughly clear that the present claim 1 concerns auto-reactive peptides of human glutamic acid decarboxylase (GAD).
2. The woolly and imprecise expression "of essentially equivalent specificity and/or affinity to bond with MHC molecules" is unsuited to clearly and unequivocally defining the subject of the application and distinguishing it unmistakably from prior art. Should the applicant have wished to interpret this imprecise expression differently in the light of the description, it should have included the relative part of the description (e.g. page 7, 2nd paragraph to page 8, 1st paragraph) in the independent claim in order possibly to take account of the above-mentioned objections. In its present form, claim 1 and claims 2 to 51 that directly or indirectly refer back to it do not meet the requirements of PCT Article 6.
3. The attention of the applicant is drawn to the fact that its submission of 18/8/97 was filed too late (about 1 month after the deadline (14/7/97) for a second 408) and so a second 408 could unfortunately no longer be submitted for time reasons.